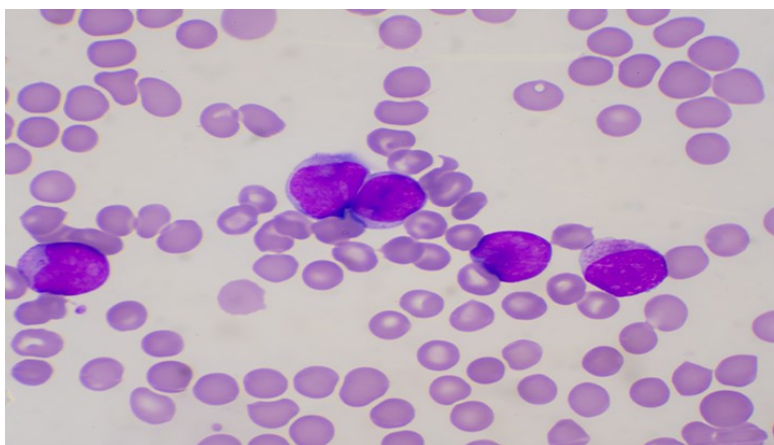


02/06/2020

## **Conèixer les variants genètiques individuals per personalitzar el tractament contra la Leucèmia Infantil**



La individualització del tractament de la Leucèmia Limfoblàstica Aguda és clau per millorar la supervivència dels pacients amb aquesta malaltia, la qual representa un terç de tots els càncers infantils. En aquest estudi es van analitzar uns gens involucrats en la mort de les cèl·lules canceroses i es va trobar una associació entre la presència d'unes variants genètiques en aquests gens i la supervivència dels pacients. Si aquests resultats es confirmen en una sèrie més àmplia de pacients, es podrien identificar aquells individus amb un alt risc de resistència als agents quimioteràpics basats en la mort cel·lular programada (apoptosi), de manera que podrien ser tractats amb altres teràpies més agressives.

Leucèmia: glòbuls blancs immadurs en un frotis de sang. iStock @toeytoey2530

La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) és el càncer més freqüent en nens i representa un terç de tots els càncers infantils. La intensificació progressiva de les pautes de quimioteràpia amb múltiples fàrmacs ha millorat l'esperança de vida per als nens amb LLA; tanmateix, un 20% de pacients recauen i tenen un mal pronòstic. La identificació d'aquells nens amb LLA que tindran una mala resposta a la quimioteràpia és important per poder individualitzar el tractament. Una

de les causes que podria explicar per què els nens amb LLA responen de manera diferent a la quimioteràpia és la variació genètica hereditària. Els científics han buscat predictors genètics de la resposta al tractament de la LLA que siguin útils clínicament i ho han fet estudiant variants en diferents gens candidats; no obstant això, malgrat les anàlisis exhaustives, fins ara no s'han trobat les variants genètiques responsables de les diferències en l'evolució de LLA.

En el present estudi, el nostre grup (Unitat d'Antropologia Biològica, Facultat de Biociències, UAB) va investigar si algunes variacions en gens que codifiquen per a proteïnes implicades en el metabolisme dels agents quimioteràpics o en la mort programada de les cèl·lules (apoptosi) tenien algun impacte en el pronòstic dels nens amb LLA. Es va analitzar l'associació entre les variants genètiques en cinc gens i la resposta al tractament, la recaiguda i la supervivència en 173 nens amb LLA procedents de l'Hospital Sant Joan de Déu i l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Després de l'anàlisi, vam observar que hi havia una associació significativa entre variants en dos gens implicats en l'apoptosi (*GSTM1* i *TP53*) i la supervivència dels pacients. Concretament, els pacients amb el genotip *GSTM1 non-null* i *TP53* Pro al codó 72 presentaven una reducció molt significativa de la supervivència ( $p = 0,0005$ ). A més, es van confirmar aquests resultats *in vitro* en cèl·lules leucèmiques tractades amb un agent quimioteràpic: un glucocorticoid. Els glucocorticoids són elements clau en el tractament de la LLA pediàtrica a causa de la seva capacitat d'induir un elevat nivell d'apoptosi en les cèl·lules leucèmiques. Les cèl·lules leucèmiques amb aquest genotip específic a *GSTM1* i *TP53* mostraven una sensibilitat inferior al fàrmac comparada amb les cèl·lules amb altres genotips.

Per tot això, vam concloure que tenir aquest genotip específic a *GSTM1* i *TP53* donaria lloc a una apoptosi menys eficient dels limfoblasts de LLA després del tractament anti-leucèmic i això podria traduir-se en una menor supervivència dels pacients, contribuint a les diferències en la resposta a la teràpia en la LLA pediàtrica.

El nostre estudi, si es confirma en una sèrie més àmplia, pot proporcionar eines per individualitzar la teràpia farmacèutica en la LLA pediàtrica. Els pacients amb el genotip específic a *GSTM1* i *TP53* serien identificats com a pacients amb un alt risc de resistència als agents quimioteràpics basats en apoptosi i podrien ser tractats amb altres teràpies més agressives.

**Gemma Armengol, Maria Cabezas, María Rosa Caballín**

Unitat d'Antropologia Biològica

Departament de Biologia Animal, Biologia Vegetal i Ecologia

Facultat de Biociències

Universitat Autònoma de Barcelona

[gemma.armengol@uab.cat](mailto:gemma.armengol@uab.cat)

## Referències

Cabezas M, Camós M, Rives S, Garcia-Orad A, Lopez-Lopez E, Dapena JL, Caballín MR, Armengol G. **Impact of polymorphisms in apoptosis-related genes on the outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia.** *Br J Haematol.* 2019 Apr;185(1):159-162. doi: 10.1111/bjh.15415.

[View low-bandwidth version](#)